

· 病例报告 ·

李国勤教授中西医结合治疗嗜酸性肉芽肿性血管炎 1 例

刘雪 王敏 王蕾 李国勤

嗜酸性肉芽肿性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)是一种主要累及中、小动脉和静脉的抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性小血管炎,多在 20~40 岁起病,可累及肺、心、神经、皮肤、肾及胃肠道等多个器官。糖皮质激素是 EGPA 的首选治疗,单用临床缓解率高达 93%^[1],但因其所需剂量较大,常出现明显不良反应,从而影响疗效。李国勤教授是全国第四批名老中医药传承工作指导老师,在呼吸系统疑难病诊疗方面有着丰富经验,通过中医辨证论治联合全身激素治疗血管炎,在一定程度上减轻激素不良反应、稳固了疗效。现介绍李国勤教授中西医结合治疗 ANCA 阴性的 EGPA 的验案一则如下。

病例简介 患者姜某,女,46 岁,2015 年 12 月 23 日主因“反复阵发性咳嗽、咳痰 4 年,加重伴喘息 2 年”来本院就诊。患者 2011 年 10 月因反复咳嗽、咳痰,间断喘息,先后于外院诊断为“咳嗽变异性哮喘”、“支气管哮喘”,经孟鲁司特钠片、沙美特罗替卡松粉吸入剂、布地奈德福莫特罗粉吸入剂等药物治疗后效果不佳,仍反复发作咳嗽、咳痰、喘息,后于 2014 年 7 月 13 日在北京宣武医院查嗜酸粒细胞比率(eosinophilic, EO%)高达 53%,又于 2015 年 1 月 29 日在北大医院查胸部 CT 提示游走性肺浸润影,心脏彩超示心脏弥漫性病变,肌电图示神经病变,拟诊为“EGPA”,治疗予醋酸泼尼松片 60 mg/d 口服治疗,后规律减量,减至 45 mg/d 时,患者出现喘憋、心悸、全身浮肿,遂自行停药,于 2015 年 6 月 1 日在山东省德州市人民医院查脑钠肽 1 252 pg/mL(0~125 pg/mL),肌钙蛋白 0.41 μg/L(0~0.04 μg/L),诊断为“心力衰竭”,予利尿剂的治疗同时,使用静脉甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙)40 mg/d 联合环磷酰胺 0.2 g 静脉滴注 1 次,后甲强龙针逐渐减为 10 mg/d 出院。

出院后口服甲泼尼龙片 16 mg/d,并规律减量,定期静脉滴注环磷酰胺 0.4 g/月,复查血 EO% 逐渐恢复正常,2015 年 12 月甲泼尼龙片减至 6 mg 时患者再次出现上述症状加重,伴咳黏条状痰,夜间喘息难以平卧,鼻塞流涕,打喷嚏,汗出,呕吐,遂收入本科。查体:精神差,轻度贫血貌,喘息状态,双肺可闻及散在哮鸣音及湿啰音,心率 96 次/min,心音向左传导,二尖瓣听诊区第一心音分裂,双下肢轻度可凹性水肿。舌淡红,舌前部少苔,脉滑数。辅助检查示:血常规:嗜酸粒细胞绝对值(EO) $2.83 \times 10^9/L$ ($0.02 \sim 0.52 \times 10^9/L$)、EO% 24.7% (0.4%~8%)、C 反应蛋白 49.23 mg/L (0~10 mg/L)、血沉 27 mm/h (0~20 mm/h)、脑钠肽 2 904 pg/mL (0~125 pg/mL),血清总 IgE 917.1 kU/l (≤ 100 kU/l);血清蛋白电泳、免疫球蛋白、补体、抗核抗体谱、ANCA 抗体谱、心磷脂抗体谱均阴性。胸部 HRCT:右肺上叶尖段局部细支气管轻度扩张。鼻窦 CT:双侧上颌窦炎、筛窦炎。肺功能示:第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV1) 49.1%,用力肺活量(forced lung capacity, FVC) 65.3%,FEV1/FVC 64.64%,中度混合型通气功能障碍,以阻塞为主,舒张试验:FEV1 增加 210 mL,改善率为 15.6%。心脏超声示:左心增大,二、三尖瓣轻度反流,左室舒张功能减低。中医诊断:哮喘 痰浊内阻 肺肾气虚证;西医诊断:EGPA。

治疗经过根据患者症状、体征及辅助检查,考虑患者 EGPA 复发,需再次激素诱导缓解以控制病情发展,但患者应用激素时具有明显的不良反应,故诱导缓解激素减量为:甲强龙针 40 mg/d 静脉滴注,3 天后改为醋酸泼尼松片 40 mg/d 口服序贯治疗;中医治则以急则治其标为主,治法以宣肺化痰、降气平喘为主,方药组成为:旋覆花 10 g(包煎) 煅赭石 20 g(先煎) 桔梗 20 g 炒牛蒡子 9 g 蜜紫苑 15 g 款冬花 15 g(包煎) 蜜百部 15 g 乌梅 8 g 苦参 10 g 甘草 18 g 穿山龙 30 g 煅龙牡各 30 g(先煎) 生黄芪 20 g 太子参 15 g 白果 15 g,每日 1 剂,共 5 剂,早、晚 2 次分服。此后在上方基础上加减,共服

作者单位:中国中医科学院广安门医院呼吸科(北京 100053)

通讯作者:王敏, Tel: 010-88001444, E-mail: wm_med@

163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190610.054

用 12 剂,后复查 EO $0.21 \times 10^9/L$ 、EO% 1.2%、C 反应蛋白 16.2 mg/L、血沉 7 mm/h,醋酸泼尼松片改为 30 mg/d 口服后出院。出院后激素规律减量治疗。

2016 年 1 月 22 日门诊首诊:患者气短、喘憋,偶咳无痰,动则汗出,胃纳可,大便干,小便正常,舌质淡红,苔少色白,脉弦细。证属肺肾两虚,治以补肺益肾,药物组成:太子参 15 g 生黄芪 20 g 生地黄 12 g 白芍 20 g 生甘草 15 g 乌梅 8 g 土茯苓 15 g 地肤子 15 g 煅龙牡各 30 g(先煎) 女贞子 12 g 旱莲草 12 g 黄精 15 g 淫羊藿 10 g 防风 8 g 浮小麦 20 g 共 14 剂,水煎服;麦味地黄胶囊 4 粒/次,每日 3 次,口服滋补肾阴。2016 年 2 月 1 日二诊:患者气短、喘憋明显减轻,受风后易鼻塞、打喷嚏,仍有汗出,夜寐不安,二便正常,舌质淡,苔少色白,脉弦细。证属卫气不固,肺肾两虚,治以益气固表,补肺益肾,药物组成为:太子参 15 g 生黄芪 30 g 防风 8 g 麦冬 15 g 生甘草 18 g 乌梅 8 g 土茯苓 15 g 蛇床子 10 g 煅龙牡各 30 g(先煎) 黄精 15 g 淫羊藿 10 g 浮小麦 30 g 炒酸枣仁 30 g 珍珠粉 0.6 g(睡前冲服) 芡实 15 g 白果 15 g 生白术 12 g,共 14 剂,水煎服,麦味地黄胶囊继服。后复诊在上述方药基础上随症加减,痰多时加鱼腥草 30 g、败酱草 20 g、五味子 8 g、桔梗 20 g、浙贝母 15 g、川贝粉 6 g(冲服)以宣肺化痰;起皮疹时,加苦参 10 g、地肤子 15 g、蛇床子 10 g 以祛湿止痒;喘憋、畏寒、双下肢水肿,舌体胖大有齿痕,尺脉沉迟时,予调整生黄芪为 40 g,加熟地黄 30 g、黄精 15 g、淫羊藿 12 g、茯苓 15 g、泽泻 20 g、牛膝 15 g、巴戟天 12 g 以温阳利水,或同服金匱肾气丸。其中 2016 年 3 月 21 日复诊时,患者受寒后气喘加重,伴咳黄黏痰,胃纳可,二便调,舌质淡红,脉弦细。查血常规示:白细胞 $16.87 \times 10^9/L$ 、EO $2.34 \times 10^9/L$ 、C 反应蛋白 6 mg/L,考虑呼吸道感染,证属痰热壅肺,治以清热化痰,药物组成为:太子参 20 g 石斛 15 g 川贝粉 6 g(冲服) 桔梗 20 g 乌梅 8 g 生甘草 18 g 苦参 10 g 土茯苓 15 g 败酱草 30 g 前胡 15 g 麦冬 15 g 代赭石 20 g 白果 15 g 栝蒌 15 g 荆芥 10 g,共 7 剂,水煎服,暂停麦味地黄胶囊,激素暂不减量。至 2016 年 8 月 28 日就诊时,患者在上述方剂基础上随症加减共服中药汤剂 200 余剂,随诊期间多次监测血常规,EO 整体呈下降趋势,醋酸泼尼松片规律减量至 10 mg/d 口服维持治疗(本院就诊期间激素用量及 EO 值见图 1),此时无明显喘憋、咳嗽,偶有咳痰,无鼻塞流涕,无心慌汗出,无恶心呕吐,无皮疹,纳眠可,二便调,日常

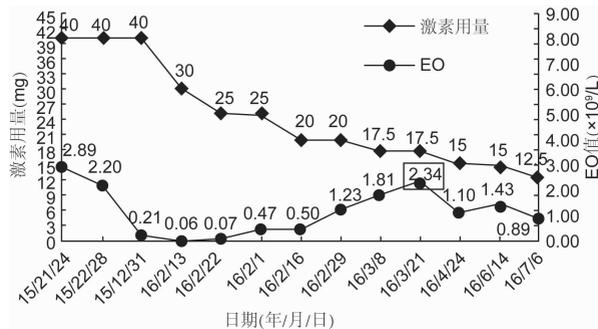


图 1 本院治疗后激素用量及 EO 变化趋势图

活动无不适,可正常上班,未再急诊及住院治疗。

讨论 EGPA 是临床少见病,属风湿免疫病范畴。根据 1990 年美国风湿病学会制定的诊断标准^[2],再结合该患者的病例资料,其可明确诊断 EGPA。EGPA 分为 ANCA 阳性和阴性两种类型,其中约 37.6%~77.6% 的 EGPA 患者 ANCA 阳性,主要为核周型 ANCA 阳性^[3,4],主要表现为累及小血管的血管炎,包括肾脏受累、多发性单神经炎、紫癜甚至肺泡出血;而 ANCA 阴性的 EGPA 主要表现为嗜酸粒细胞的组织浸润,易出现心脏病变、肺浸润、嗜酸粒细胞增多,病理多见组织中嗜酸粒细胞浸润^[5]。结合该病例,患者 EO 升高、ANCA 阴性,同时有心脏浸润、肺浸润的病史,故符合 ANCA 阴性的 EGPA。目前 EGPA 的西医治疗方案为:诱导缓解期以糖皮质激素为首选用药,或联合环磷酰胺、利妥昔单抗等治疗,维持缓解期推荐小剂量糖皮质激素应用,或联合硫唑嘌呤等治疗^[6]。

该患者最初诊断“支气管哮喘”时,应用吸入激素数年病情控制不佳,后出现鼻窦、肺、心脏、周围神经等多器官受累,随着全身激素的使用,EO% 虽下降至正常,但因心脏受累,以及应用全身激素的钠水潴留等不良反应,出现心悸、汗出、全身浮肿等心功能不全的症状,导致该患者不能耐受而停用,说明单纯应用西医治疗,患者病情虽暂时得到控制,但因其不良反应较大,导致该患者依从性差,疗效不能维持。针对此次复发,应用中药联合激素治疗,激素诱导缓解剂量较首次明显减少,且呈平稳线性撤减(如图 1 激素用量折线所示),虽然于 2016 年 3 月 21 日因风寒复诊时患者再次出现咳嗽、咳痰伴轻度喘憋,血常规示 EO 升高(如图 1 标方框处所示),查白细胞升高,提示有呼吸道感染,但经调整中药治疗,且未增加激素用量的情况下,EO 在感染控制后仍呈下降趋势(如图 1 EO 折线所示),因此整体上来看,患者通过中药联合激素治疗,病情缓解稳定,糖皮质激素不良反应显著减轻,进一步阐

明中西医结合治疗在该病例中的治疗方案是非常有效的,一方面减轻了糖皮质激素的不良反应,另一方面提升了患者的免疫力,因此才能“正气存内,邪不可干”,减少患者复发的频次及程度。

中医学古籍虽无 EGPA 的具体论述,但根据其症状,属“哮病”、“喘症”、“咳嗽”等范畴。本患者既往工作劳心劳力,耗伤气阴,外感后引发咳喘,咳喘日久,反复发作,久治不愈,耗伤肺肾之气,导致肺肾两虚、肾不纳气、肺卫不固,则见流涕、打喷嚏、咳喘、动则气短、呼吸多吸少;肺为水之上源,肾主水液,肺肾不足,则水湿内停,日久导致心阳不振、水气凌心,则见胸痛、心悸、双下肢水肿等症状。此外,患者治疗中反复使用大剂量外源性糖皮质激素,可抑制内源性糖皮质激素生成,导致患者体质发生变化。从中医学角度,糖皮质激素定性属“阳”,久用导致“壮火耗伤肾中阴精”之证^[7],阴精耗伤日久,则阳不得阴而无以生,出现肾阴阳两虚,故本患者辨证为本虚标实,其标为痰浊内阻,本为肺肾两虚。治则一方面始终贯穿补肺益肾以治本,阴虚为主时选用黄精、熟地、麦冬、五味子、女贞子、旱莲草等,或辅以麦味地黄胶囊以滋肺肾之阴,少佐淫羊藿以阳中求阴;阳虚为主时加用淫羊藿、巴戟天、补骨脂等,或辅以金匮肾气丸补肺肾之阳,少佐黄精以阴中求阳。另一方面辨证论治以治标,如咳嗽、咳痰时,方中加蜜紫苑、款冬花、蜜百部、鱼腥草、败酱草、浙贝母、川贝母粉等以化痰止咳;喘息时,加代赭石、芡实、白果、蜜炙麻黄、旋覆花以降气平喘;易汗出,眠差时,加防风、生黄芪、白术、太子参、浮小麦、煅龙牡以益气固表,敛气止汗,汗为心之液,故加酸枣仁、珍珠粉养心以助黄芪止汗。同时结合现代药理研究,加用土茯苓、苦参、蛇床子、地肤子、生甘草等具有抗组胺,抗过敏,抑制免疫反应的药物以改善气道炎症^[8-12],其中苦参、蛇床子还有缓解支气管平滑肌痉挛的功能。此外,现代临床研究还表明,补肺益肾类的中药如六味地黄丸、淫羊藿、巴戟天等能调节下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴^[13,14],对撤减糖皮质激素、减轻糖皮质激素所致的全身不良反应以及增加机体免疫力、稳固病情等发挥重要的作用。

综上,本例 EGPA 患者在李国勤教授的指导下,采用激素联合中医治疗 1 年余后,症状可明显控制,激素用量可平稳减量,生活质量可明显提升,最终取得了满意的疗效,这为拓宽中西医结合治疗呼吸系统疑难疾病提供了新思路。

参 考 文 献

- [1] Camillo R, Pascal C, Christian P, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2): 586-594.
- [2] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) [J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(8): 1094-1100.
- [3] Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists [J]. *Am J Med*, 2003, 115(4): 284-290.
- [4] Sinico RA, Toma LD, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(9): 2926-2935.
- [5] Abril A. Churg-Strauss Syndrome: An Update [J]. *Current Rheum Rep*, 2011, 13(6): 489-495.
- [6] Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1583-1594.
- [7] 万姜维, 刘锋. 中医药治疗糖皮质激素副作用研究进展 [J]. *河南中医*, 2016, 36(5): 914-917.
- [8] 张利. 甘草的药理作用及现代研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2014, 6(10): 147-148.
- [9] 王建平, 张海燕, 傅旭春. 土茯苓的化学成分和药理作用研究进展 [J]. *海峡药学*, 2013, 25(1): 42-44.
- [10] 蒋剑平, 沈小青, 范海珠. 地肤子化学成分及药理活性研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(12): 2704-2706.
- [11] 蔡艳. 苦参素药理作用研究进展 [J]. *实用中医药杂志*, 2016, 32(4): 387-389.
- [12] 郑立卿, 张力, 董晓华, 等. 蛇床子素药理作用研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2013, 3(6): 29-35.
- [13] 王瑞鹤. 补肾阳中药的现代药理作用研究 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2011, 13(4): 63-66.
- [14] 肖子曾, 杨梦琳, 戴冰, 等. 六味地黄汤及“补泻”药对对肾阴虚模型小鼠 HPA 轴功能及肾上腺组织形态学的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(3): 17-20.

(收稿: 2018-08-04 在线: 2019-07-31)

责任编辑: 白霞